

· 综述 ·

超声治疗血栓栓塞性疾病的研究进展

童嘉毅 A. G. Mrochek Stelmashok V. I.

目前常用的治疗动脉内血栓栓塞的方法包括溶栓药物、球囊介入血管成型术或外科手术。这些方法均存在一定缺陷,如药物治疗的适应证相对狭窄、治疗时间窗较短及严重出血性并发症;而手术则伴有血管内膜损伤、再狭窄以及相对昂贵的费用要求等。因此,研究人员不断寻找更多有效的治疗方法,其中超声治疗血栓栓塞性疾病就是一种不断发展并具有良好应用前景的技术。目前该领域的研究分为两个方向,一是体外超声联合溶栓药物治疗;二是利用导管的介入手术,用低频高能超声直接在动脉血管内消融血栓病变。我们从这两个研究领域综述超声波在治疗动脉血栓栓塞性疾病中的应用及其研究进展。

体外超声联合药物治疗血栓栓塞性疾病

研究表明,超声联合药物的方法在血栓栓塞性疾病的治疗中有良好应用前景,目前已出现临床应用研究的报道^[1,2]。早期的体外实验证实,1 MHz 的超声波可明显提高组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)溶解血栓栓塞的能力。即使在 1 W/cm² 的低能量超声波作用下,tPA 完全溶解血栓栓塞所需要的浓度也比独立用药时要降低。同时,另两种常用的传统溶栓药物(尿激酶、链激酶)和 tPA 一样,在 1 MHz 的低能量超声波(1.0 ~ 2.2 W/cm²)作用下可以更快地溶解血栓栓塞病变。Harpey 等认为^[3],超声波在一个很宽的频率范围内(0.5 ~ 2.3 MHz)对链激酶的溶栓效果都具有明显加强作用。扫描电镜证实,超声波主要是破坏了纤维蛋白的结构,这可能是超声波强化药物效果的机制之一。更低频率(48 kHz)的超声也在众多体外实验中被证实可以加强药物溶栓的作用。Atar 等^[4]最近报道,将联合治疗组血栓栓塞病暴露于 27 kHz 的超声波下 5 min,同时应用 tPA 溶解血栓,单用药物组与联合治疗组相比,在减少血栓病变重量的变化上差异有统计学意义,tPA 的作用明显被超声波所加强。该实验同时发现超声波似乎对抗凝药肝素也有强化效果。

为在动物活体上证实超声波的促进溶栓作用以及这种联合治疗的安全性,现多采用兔或犬的股动脉完全血栓栓塞模型进行研究。在使用溶栓药物的同时,用 1 MHz 的超声波(6.3 W/cm²)在病灶(血栓栓塞处)近端 10 ~ 15 cm 处作用于兔栓塞的股动脉,可以观察到超声配合治疗组的股动脉血流恢复更快,但随即发现有再阻塞,这可能与超声波加快了血小板聚集有关^[5]。研究认为,联合治疗方式有可能引起皮肤软组织温度损伤和血管内皮的轻度损伤,但对超声设备不断改造后,即使在 18 W/cm² 的较高能量下,26 kHz 频率的超声波在加强药物效果的同时,一般并不引起皮肤软组织和正常血管的损伤。

最近在 24 只犬冠状动脉左前降支急性血栓栓塞模型的研究中,实验人员分别观察了单用 tPA 以及联合应用体外 27 kHz 超声波治疗前、后的心电图变化。治疗 90 min 后,胸前导联 ST

段成功回落 50% 以上的发生率联合治疗组与单用药物组分别为 90.9% 和 63.6%。冠脉造影术、心电图以及组织学的结果也表明,在体外应用超声配合静脉内溶栓药物的情况下,犬冠状动脉血流的恢复速度更快,而皮肤软组织没有明显损伤。同时,由于需要的溶栓药物浓度大大减少,因而脑出血等溶栓治疗的严重并发症的发生率明显降低^[6,7]。最近美国报道了首次体外超声联合药物治疗 25 例心肌梗死患者,溶栓药物静脉给予平均 3 min 后,配合体外经皮肤 27 kHz 低频超声作用于冠状动脉上方,持续 60 min,从冠状动脉血流恢复、心电图 ST 段回落以及无血管远端栓塞发生上看出,这种联合应用的治疗方法是安全有效的。仅有 2 例患者在接触超声声头的皮肤表面出现轻微水泡改变,未行特殊处理自愈,另 1 例治疗过程中皮肤局部灼烧感,但皮肤无阳性体征。30 d 后所有病例随访中,有 1 例行冠状动脉搭桥术,2 例行支架置入术^[1]。

超声辅助药物治疗血栓栓塞的新思路是它在神经内科领域的研究应用。Behren 等^[8]发现,tPA 溶栓效果在经颅超声(185 kHz)的干预下明显加快了血管再通速度,且没有发现超声对脑组织有损伤。最近 Hardig 和 Daffertshofer 等^[9,10]作了相似报道。对鼠大脑中动脉血栓梗塞模型的研究表明,溶栓药物在体外超声波的配合下,可进一步减小梗塞面积并且不增加出血性并发症的发生率。2 MHz 诊断用多普勒超声在持续监护下是否也可以同时辅助用于溶栓治疗脑血栓,同样引起学者的兴趣。最近,一个多中心随机临床研究的 I 期结果显示,2 MHz 的经颅多普勒超声持续 2 h 应用并配合 tPA 溶栓治疗是安全有效的方法,有必要进一步扩大研究病例并长期随访^[11,12]。

对超声波强化溶栓药物治疗的机理目前未完全阐明。与血管内超声介入治疗的原理不同,体外应用的超声不能发挥机械性破坏血栓栓塞的作用,它可能是通过加快药物渗透,改变血栓栓塞中纤维蛋白结构和增强药物与纤维蛋白结合而发挥作用,其中,超声的声学空化效应可能是最主要机制,空化效应外的其他目前未知的因素也发挥了一定的作用^[13]。

单独应用血管内超声治疗血栓栓塞性疾病

单用超声来治疗血栓栓塞主要是采用低频高能的超声(19 ~ 45 kHz),其装置由超声波发射器、换能器和一个柔韧的超声导管构成。目前临床上大多用的是美国 Rayfield 公司的 Acolysis 超声治疗系统,另外还有美国 Bothell 公司的 EKOS 系统和 Guidant 公司的超声治疗设备,它们的工作频率都在 19 ~ 45 kHz。

血管内超声导管消融血栓栓塞的研究经历了从体外到体内,从外周动脉到冠状动脉的发展过程。Rosenschein 等^[14]最早系统评估了超声能量对血栓栓塞的破坏作用。人工制备的红色血栓块经过 20 s 的低频高能超声波干预后,血栓重量明显下降,随后观察的 1 h 内,血栓消融碎片未出现重新聚集现象;在体内实验中,Rosenschein 应用了狗外周动脉血栓栓塞模型,超

声消融血栓栓塞术成功再通了模型中所有外周完全阻塞动脉。组织学研究发现,超声能量只选择性损伤血栓栓塞病变,而正常动脉血管壁没有明显的变化,因此作者认为,血管内超声消融血栓栓塞手术有相当可行性和安全性。研究表明,低频高能超声对不同年龄和性质的血栓都有消融作用,血栓的消融碎片中 93% 直径在 $10\ \mu\text{m}$ 以下, $30\sim 150\ \mu\text{m}$ 碎片不到 0.2%, 在体内这些碎片通过血液中酶消化和被网状内皮系统吞噬,不会引起远端血管阻塞。Drobinski 等^[15]在临床实验中对 10 例外周动脉完全阻塞的患者实施血管内超声消融,病变中 3 个是红色血栓,其余为白色血栓,术后 9 例患者病变的血管成功再通,并顺利实施了辅助球囊扩张成型术,未观察到远端栓塞和血管壁穿孔等并发症发生。国内最近也有报道,超声血管成型术使 39 例完全堵塞动脉中 38 例成功再通,32 例患者的残余血管狭窄 50% 以下,出现 1 例血管远端栓塞和 9 例血红蛋白尿并发症^[16]。最近学者们发现血管内超声消融术对于长血栓栓塞病变或其他常规治疗困难的时候也有良好的应用前景。Goyen 等^[17]对 9 例下肢动脉长血栓栓塞病变完全阻塞血管的患者,首先运用了血管内超声消融术打开一个血管通道,随后的血栓吸取手术轻松得完全再通其中 7 条血管。

冠状动脉血栓栓塞的体内研究中,Rosenschein 等^[18]对 15 条狗的冠状动脉完全阻塞性血栓栓塞进行超声消融治疗后,13 条血管获得再通,其中 3 条动脉管腔内没有残留的血栓栓塞。在用动物模型评价超声血管内消融血栓术安全性的实验中,研究人员观察了多项临床指标,动脉血压和心电图的观察没有发现明显异常;血管造影和组织学研究表明动脉直径在手术前后没有明显改变,手术前为 $(2.3\pm 0.7)\text{mm}$,手术后为 $(2.4\pm 0.3)\text{mm}$,未出现动脉夹层、远端栓塞以及明显动脉血管壁的损伤,术后对心肌酶谱、血红蛋白及凝血酶原时间等生化指标观察无异常变化。在 ACUTE 实验(analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints),研究人员对 15 例急性心肌梗死患者采取超声血管成型治疗后,冠脉左前降支血流从术前的 TIMI 0~1 级恢复到正常 3 级,辅助实施球囊扩张成型术使最终的血管狭窄下降到 $(20\pm 12)\%$ 。在术中、术后 12 h 和 24 h 分别血管造影,没有动脉壁损伤、远端血管栓塞等重要并发症。因而,作为球囊扩张术的良好补充,血管内超声消融冠脉血栓栓塞是可行和安全的^[19]。最近,Brosh 等及 Halkin 等^[20,21]在对急性冠脉综合征患者采用超声消融血栓栓塞术后,89% 的患者血管狭窄从原来的 100% 到术后的 $(69\pm 20)\%$,辅助球囊成型和支架植入术后,残余狭窄进一步降至 $(6\pm 10)\%$ 。患者住院期间未观察到心肌梗死、死亡、或需要再行血管搭桥术等不良事件发生。因此,超声波血管内消融血栓栓塞病变是一种可选的治疗方法,在辅助的球囊或支架手术后,可以获得满意的治疗效果。由于预先进行了超声波治疗,使得扩张球囊和支架所需压力明显减低,减轻了由于压力对内膜的损伤并可能降低再狭窄发生率;同时,在遇到球囊扩张病变处或支架内的顽固性富含血小板血栓栓塞反复形成时,超声消融方法也可以作为一个良好的治疗选择。

目前对血管内低频高能超声消融血栓的作用机制还没有完全阐明。超声波作用于液相物质后产生大量小气泡,随声压作强烈的膨胀和闭合运动,导致内爆炸达 3 个大气压所产生的空化作用,可能是消融血栓的主要机制。液体性质,温度, pH 等复杂因素共同影响了空化效应的强弱^[22]。总之,在血栓栓塞病变

治疗中,超声介入治疗的正确运用是对球囊成型术等常规方法有益的补充。

不足与研究展望

超声波治疗血栓栓塞病变仍存在一定不足。超声导管血管内介入治疗的效果不彻底,往往需要辅助球囊或支架手术;而联合药物治疗在临床研究上应用的病例数较少,且缺乏有力的对照组,还需要大规模多中心实验。超声治疗血栓栓塞的普及应用目前仍有障碍。可以归纳为几点不足:①达到病变处的超声波能量不足。因为体内导管长而弯曲,能量也逐步衰减;②导管的顺应性不足,尤其是冠脉分支血管解剖走向较复杂,对导管可操作性要求提高;③导管材料强度不够,高能量使用时可能发生导管断裂;④联合药物的超声治疗目前研究用频率强度不太一致,需要更多大规模实验比较,明确最佳的超声波应用方法,并在安全性上加强临床性研究。

可以肯定的是,超声波治疗血栓栓塞有极大研究和应用的前景。就利用导管的超声消融而言,因为超声波治疗的生物选择性,使得正常组织的损伤极小。不同于血管内球囊或支架手术,它不是将血栓或斑块等挤压向血管壁,而是清除病变组织。当很好解决能量传递等问题后,其应用将更多于临床实践中。对于联合药物治疗,超声波的应用使得溶栓剂需要减少,对提高溶栓效果和降低出血并发症都非常有利。目前,除论文可寻外,每年都有不少专利发表,致力于改善超声导管设计,这预示超声波用于治疗血栓栓塞具备了持续发展的动力,在有效性和安全性上将会得到进一步的加强,更好地为临床服务。

参 考 文 献

- 1 Cohen MG, Tuero E, Blughermann J, et al. Transcutaneous ultrasound-facilitated coronary thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 454-457.
- 2 Daffertshofer M, Fatar M. Therapeutic ultrasound in ischemic stroke treatment: experimental evidence. *Eur J Ultrasound*, 2002, 16: 121-130.
- 3 Harpey D, Chen X, Francis CW, et al. Ultrasound accelerates urokinase-induced thrombolysis and reperfusion. *Am Heart J*, 1994, 127: 1211-1219.
- 4 Atar S, Luo H, Birnbaum Y, et al. Augmentation of in-vitro clot dissolution by low frequency high-intensity ultrasound combined with antiplatelet and antithrombotic drugs. *J Thromb Thrombolysis*, 2001, 11: 223-228.
- 5 Kornowski R, Meltzer RS, Chernine A, et al. Does external ultrasound accelerate thrombolysis? Results from a rabbit model. *Circulation*, 1994, 89: 339-344.
- 6 Birnbaum Y, Luo H, Atar S, et al. Noninvasive transthoracic low frequency ultrasound augments thrombolysis in a canine model of acute myocardial infarction—evaluation of the extent of ST-segment resolution. *J Thromb Thrombolysis*, 2001, 11: 229-234.
- 7 Jeon DS, Luo H, Fishbein C, et al. Noninvasive transcutaneous ultrasound augments thrombolysis in the left circumflex coronary artery—an in vivo canine study. *Thromb Res*, 2003, 110: 149-158.
- 8 Behrens S, Spengos K, Daffertshofer M, et al. Transcranial ultrasound-improved thrombolysis: diagnostic vs. therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 2001, 27: 1683-1689.
- 9 Hardig BM, Persson HW, Gido G, et al. Does low-energy ultrasound,

- known to enhance thrombolysis, affect the size of ischemic brain damage? J Ultrasound Med. 2003; 22: 1301-1308.
- 10 Daffertshofer M, Huang Z, Fatar M, et al. Efficacy of sonothrombolysis in a rat model of embolic ischemic stroke. Neurosci Lett, 2004, 361: 115-119.
- 11 Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOT-BUST trial. J Neuroimaging, 2004, 14: 113-117.
- 12 Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance. Eur J Ultrasound, 2002, 16: 131-140.
- 13 Tran BC, Seo J, Hall TL, et al. Microbubble-enhanced cavitation for noninvasive ultrasound surgery. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2003, 50: 1296-1304.
- 14 Rosenschein U, Bernstein JJ, Disegni E, et al. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerosis plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo. JACC, 1990, 15: 711-717.
- 15 Drobinski G, Brisset D, Philippe E, et al. Effects of ultrasound energy on total peripheral artery occlusions: initial angiographic and angioscopic results. J Intervent Cardiol, 1993, 6: 157-163.
- 16 Jiang H, Feng B, Li CY, et al. Application of ultrasonic angioplasty in treating totally occluded peripheral arteries, a clinical study of 39 cases. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2003, 83: 837-840.
- 17 Goyen M, Kroger K, Buss C, et al. Intravascular ultrasound angioplasty in peripheral arterial occlusion. Preliminary experience. Acta Radiol, 2000, 41: 122-124.
- 18 Rosenschein U, Rozensajn LA, Bernheim J, et al. Safety of coronary ultrasound angioplasty: effects of sonication on intact canine coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diagn, 1995, 35: 64-71.
- 19 Rosenschein U, Roth A, Rassin T, et al. Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction (ACUTE trial): results of the feasibility phase. Circulation, 1997, 95: 1411-1416.
- 20 Brosh D, Bartorelli AL, Cribier A. Percutaneous transluminal therapeutic ultrasound for high-risk thrombus-containing lesions in native coronary arteries. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 55: 43-49.
- 21 Halkin A, Rosenschein U. Catheter-delivered ultrasound therapy for native coronary arterial thrombosis and occluded saphenous vein grafts. Echocardiography, 2001, 18: 225-231.
- 22 李晓东, 王志刚. 超声波空化效应的生物学机制. 临床超声医学杂志, 2004, 6: 4.
- (修回日期: 2006-01-17)
(本文编辑: 阮仕衡)

· 研究快报 ·

孕晚期应用高压氧对孕兔及胎兔脂质过氧化的影响

肖小敏 叶志海 龙颖 陈莎丽

自 20 世纪 70 年代将高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)用于治疗分娩期急性缺氧及胎儿宫内发育迟缓后,人们发现 HBO 在改善胎盘血流及促进细胞水平氧扩散方面有不可替代的作用。有研究表明,孕期应用 HBO 能明显改善晚发型胎儿生长受限胎儿的脐动脉血流波形及血液黏稠度,增加新生儿平均出生体重^[1],可见 HBO 治疗为临床产科提供了一种有效的治疗手段。目前,有关妊娠期应用 HBO 对母儿的影响及其安全性的报道甚少。Hink 等^[2]提出,为更全面的探讨 HBO 的临床治疗潜能,研究过氧化作用与 HBO 治疗机理之间的关系是非常必要的。本研究利用新西兰大白兔进行动物实验,以探讨妊娠晚期应用 HBO 对母兔及胎兔脂质过氧化的影响。

材料与方法

一、动物分组及处理方法

16 只健康新西兰妊娠大白兔,由广东省动物试验中心提供。按随机数字表分为对照组及 HBO 组,每组 8 只。对照组孕兔在常压空气中喂养,分别于孕 20 d 及 30 d 抽取耳缘静脉血待测,并于孕 30 d(孕足月)行剖宫取胎术,每只母兔随机选其 2 只仔兔即时取脐血及脑组织,血标本经 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液置 -80℃ 冰箱保存,仔兔脑组织即刻放入 -80℃ 冰箱保

存,待测。HBO 组孕兔于孕 21 d 置于高压氧舱(NG280-900 型多人空气加压舱,浙江宁波产)内的氧帐中,2 ATA,60 min/d (10 min 加压至 2 ATA,稳压 40 min,在此期间氧帐中给纯氧,经 10 min 减至常压),连续 10 d,于孕 30 d 出 HBO 舱后立即取孕兔耳缘静脉血后行剖宫取胎术,其它处理同对照组。

二、检测方法

1. 8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF_{2 α}) 测定:应用定量酶联免疫测定法,严格按照试剂盒(美国 Cayman 化学公司出品)说明书测定,所有标本均设双孔对照。

2. 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定:应用黄嘌呤氧化酶法测定(南京建成生物工程研究所出品)。

三、统计学分析

应用 Excel 2000 软件进行统计分析,采用配对样本 t 检验及独立样本 t 检验;数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示;显著性水准 $\alpha = 0.05$,双侧检验。

结 果

一、2 组孕兔在孕 20 d 及 30 d 时血 8-iso-PGF_{2 α} 及 SOD 值的变化

2 组孕兔在足月妊娠时,血 8-iso-PGF_{2 α} 及 SOD 值均显著高于孕 20 d 孕兔($P < 0.01$);HBO 组孕 30 d 孕兔血 SOD 值显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),孕 30 d (HBO 治疗后)孕兔血 8-iso-PGF_{2 α} 值与对照组比较,差异无统计学意义,见表 1。

二、2 组胎兔脐血及脑组织 8-iso-PGF_{2 α} 和 SOD 值的变化

2 组胎兔脐血及脑组织的 8-iso-PGF_{2 α} 值比较,差异无统计

基金项目:广东省社会发展科技领域科技计划项目基金资助[No. (2002)254]

作者单位:510632 广州,暨南大学附属第一医院妇产科(肖小敏、叶志海、陈莎丽),高压氧科(龙颖)